

Специальная сессия под редакцией профессора Н.В. Нуднова
Special session edited by professor N.V. Nudnov

ISSN 1607-0763 (Print); ISSN 2408-9516 (Online)
<https://doi.org/10.24835/1607-0763-1174>

Магнитно-резонансная томография при диагностике метастазов рака молочной железы в головной мозг (краткий обзор литературы)

© Панышин Г.А. *, Нуднов Н.В.

ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России; 117997 ГСП-7, Москва, ул. Профсоюзная, д. 86, Российская Федерация

Рак молочной железы занимает 1-е место в структуре онкологической заболеваемости и смертности у женского населения в Российской Федерации и является второй по частоте метастазирования первичной солидной злокачественной опухолью после рака легких, а встречаемость этих, часто смертельных поражений в настоящее время увеличивается после улучшения системного лечения.

При этом прогноз пациенток, у которых развивается метастатическое поражение головного мозга, обычно неблагоприятный, так как немногие из них живут дольше 1 года.

Цель исследования: проанализировать последние исследования, относящиеся к вопросам применения магнитно-резонансной томографии при диагностике метастазов рака молочной железы в головной мозг.

Заключение. При наличии характерных результатов МРТ-исследований, указывающих на наличие возможных первичных глиом головного мозга, а не метастазов, необходимо хирургическое вмешательство (биопсия) для гистопатологических исследований с целью окончательного установления диагноза основного заболевания.

Ключевые слова: рак молочной железы, метастазы в головной мозг, магнитно-резонансная томография

Авторы подтверждают отсутствие конфликтов интересов.

Для цитирования: Панышин Г.А., Нуднов Н.В. Магнитно-резонансная томография при диагностике метастазов рака молочной железы в головной мозг (краткий обзор литературы). *Медицинская визуализация*. 2022; 26 (4): 23–31. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-1174>

Поступила в редакцию: 16.04.2022. **Принята к печати:** 05.07.2022. **Опубликована online:** 20.10.2022.

Magnetic resonance imaging in the diagnosis of breast cancer metastases in the brain (a brief review of the literature)

© Georgy A. Panshin*, Nikolai V. Nudnov

Russian Scientific Center of Roentgenoradiology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 86, Profsoyusnaya str., Moscow 117997, Russian Federation

Breast cancer occupies the 1st place in the structure of oncological morbidity and mortality in the female population in the Russian Federation and is the second most common metastasis of primary solid malignant tumor after lung cancer, and the incidence of these often fatal lesions is currently increasing after improving systemic treatment.

At the same time, the prognosis of patients who develop metastatic brain damage is usually unfavorable, since few of them live longer than 1 year.

The purpose of the study: to analyze recent studies related to the use of magnetic resonance imaging in the diagnosis of breast cancer metastases in the brain.



Conclusion. If there are characteristic results of MRI studies indicating the presence of possible primary gliomas of the brain, and not metastases, surgical intervention (biopsy) is necessary for histopathological studies, in order to finally establish the diagnosis of the underlying disease.

Keywords: breast cancer, brain metastases, magnetic resonance imaging

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest. The study had no sponsorship.

For citation: Panshin G.A., Nudnov N.V. Magnetic resonance imaging in the diagnosis of breast cancer metastases in the brain (a brief review of the literature). *Medical Visualization*. 2022; 26 (4): 23–31.
<https://doi.org/10.24835/1607-0763-1174>

Received: 16.04.2022.

Accepted for publication: 05.07.2022.

Published online: 20.10.2022.

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) занимает 1-е место в структуре онкологической заболеваемости и смертности у женского населения в РФ и является второй по частоте первичной злокачественной опухолью после рака легких, ответственной за развитие метастазов в головной мозг [1]. При этом прогноз пациентов, у которых развивается метастатическое поражение головного мозга, в плане выживаемости обычно весьма плохой, так как немногие из них живут дольше 1 года [2–4].

В то же время визуализация является весьма ценным инструментом в организации проведения специального лечения злокачественных новообразований, в том числе и РМЖ, и обычно широко применяется в случаях метастатического поражения головного мозга.

При этом именно магнитно-резонансная томография (МРТ) может обеспечить более тонкую детализацию, локализацию и характеристику метастазов в головной мозг.

Особо следует подчеркнуть, что невыполнение биопсии головного мозга и отсутствие при этом рутинной оценки или постоянной переоценки наличия метастазов в головном мозге с помощью существующих методов визуализации мозга в сочетании с расширенным анализом изображений могут ограничить прогресс в понимании развития данного заболевания. Более того, довольно ограниченное понимание характера его развития и природы реализации метастазов РМЖ в головной мозг на фоне плохого качества жизни пациентов, связанное с изнурительной симптоматикой их проявления, а также часто неэффективные (ошибочные) варианты специального лечения при метастатическом поражении головного мозга делают данную клиническую ситуацию серьезной клинической проблемой.

В целом, по заключениям ряда авторов, метастазирование РМЖ, в частности в головной мозг, происходит в поздние сроки после окончания специального лечения в ходе развития так называемого метастатического заболевания и довольно значительно влияет в целом на выживаемость

больных, сопровождаясь при этом довольно плохим прогнозом, несмотря на проведение местной и системной химиотерапии (медиана выживаемости составляет приблизительно 4 мес, а однолетняя выживаемость – 20%) [5–7].

Основная часть

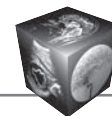
Как известно, визуализация является весьма ценным инструментом в организации проведения специального лечения злокачественных новообразований, в том числе и РМЖ, и обычно широко применяется в случаях метастатического поражения головного мозга, проявляющегося такими клиническими симптомами, как головная боль, тошнота и рвота, а также изменением психического статуса.

При этом следует отметить, что многим пациентам с инвазивным РМЖ и сопутствующей опухолью головного мозга, как правило, не проводят хирургическую экстирпацию опухоли или биопсию при поражениях центральной нервной системы (ЦНС), и, в первую очередь, головного мозга, поскольку характерные рентгенологические данные, такие как кольцевидное увеличивающееся поражение или множественные поражения с перитуморальным отеком, при компьютерной томографии (КТ) и МРТ часто определяют предполагаемый диагноз именно в виде злокачественного метастатического процесса.

В то же время, например U.Y. Arslan и соавт., ретроспективно собрали 259 больных РМЖ с метастазами в головной мозг и обнаружили, что только 32 (13%) пациентки перенесли хирургическое вмешательство для патологической верификации их метастазов в ЦНС [8].

Более того, и H.J. Kim и соавт. также сообщили о ретроспективном исследовании, включавшем 400 больных РМЖ с метастазами в головной мозг, и отметили, что только 5 (1,3%) пациентов перенесли хирургическое вмешательство для подтверждения онкологической патологии [9].

При этом следует подчеркнуть, что этим пациентам без морфологического подтверждения



метастазов в головной мозг часто проводят радиотерапию всего головного мозга вместе с системной химиотерапией для обеспечения местного контроля опухоли. И, по данным ряда авторов, в этом случае большинство пациентов с метастатическими поражениями, особенно с множественными небольшими поражениями (менее $2 \times 2 \times 2$ см³), возникшими в результате прогрессирования первичного РМЖ, хорошо реагируют на радиотерапию [10–12].

Хотелось бы подчеркнуть и тот факт, что отличить глиому высокой степени злокачественности от метастазов в головной мозг исключительно на основе КТ или МРТ с контрастным усилением практически всегда весьма сложно, поскольку во многих случаях эти два заболевания могут иметь схожие характеристики визуализации опухолевого процесса [13].

В связи с вышеизложенным при данной клинической ситуации Европейская федерация неврологических обществ предлагает использовать обычную МРТ для обнаружения поражений в тех случаях, когда есть значимое клиническое подозрение на метастазирование у пациентов с известным злокачественным новообразованием, особенно в том случае, когда КТ не является окончательным диагностическим методом в определении вопроса, является ли поражение головного мозга неопластическим или неопухолевым [14]. При этом именно МРТ может обеспечить более тонкую детализацию, локализацию и характеристику метастазов в головной мозг, в основном из-за высокого контраста мягких тканей и множества методических приемов (опций) МРТ, которые доступны для адекватной характеристики внутримозговых поражений.

В частности, последовательности, взвешенные по T1 и T2, предоставляют анатомические детали и выявляют морфологические анатомические нарушения ткани опухолью. Обе эти последовательности могут быть усилены контрастом с использованием гадолиния в качестве контрастного вещества для обнаружения небольших метастазов и для отличия неопухолевой болезни белого вещества от метастазов. При этом T2-взвешенные изображения головного мозга часто также ослабляются жидкостью (FLAIR, восстановление инверсии с ослаблением жидкости) для подавления сигнала спинномозговой жидкости и выявления отека паренхимы. В то же время протонная МР-спектроскопия предоставляет информацию о метаболическом профиле определенных областей и может определить, является ли опухоль головного мозга неопластической или неопухолевой.

Другой физиологической последовательностью, которая добавляет диагностическую информацию, позволяющую улучшить характеристику опухоли, является магнитно-резонансная перфузия, которую можно использовать для оценки относительного объема церебральной крови и кровотока, которые являются показателями васкуляризации тканей. Последовательности, взвешенные по диффузии (ДВВ – диффузионно-взвешенная визуализация), оценивают легкость, с которой молекулы воды перемещаются внутри ткани, давая измерения кажущегося коэффициента диффузии. Эти данные дают представление о клеточности (например, опухоли), набухании клеток (например, ишемии) и отеке. Визуализация тензора диффузии формирует расширение ДВВ с большим количеством градиентов и направленный диффузии, чем обычная ДВВ, и позволяет рассчитывать более сложные показатели, чем средний коэффициент диффузии, и, таким образом, обеспечивает более высокую наглядность.

Заканчивая этот раздел работы, посвященный в целом вопросам, связанным с оценкой роли МРТ в диагностике метастазов, в частности РМЖ в головной мозг, хотелось бы сослаться на данные исследования А. Hadjipanteli и соавт., в котором ими был проведен исчерпывающий поиск литературы с использованием поисковых систем PubMed и Web of Science по всем полям с использованием поискового запроса “МРТ – метастазы в мозг при раке молочной железы”. И, в общей сложности, было обнаружено 925 исследований, опубликованных двумя поисковыми системами с сентября 1984 г. по май 2020 г., однако некоторые из них были дубликатами. После удаления дубликатов и добавления 20 новых исследований, выявленных из источников, отличных от PubMed и Web of Science, было рассмотрено в общей сложности 784 исследования, из которых 36 были признаны подходящими для тех выводов, которые они сделали. В целом авторы высказались в том плане, что оптимальному и персонализированному клиническому ведению данной категории онкологических больных с метастазами в головной мозг могут способствовать прогностические и клинически значимые показатели МРТ для определения в последующем наиболее адекватного и эффективного специального лечения [15].

Касаясь роли МРТ в скрининге метастазов РМЖ в головной мозг, необходимо подчеркнуть, что потенциал МРТ, как инструмента скрининга в ведении пациентов с РМЖ, подверженных риску развития метастатического поражения головного мозга, уже обсуждался, правда, в относительно небольшом количестве исследований. При этом



отмечалось, что скрининг в данной клинической ситуации может выявить наличие метастазов в головной мозг на достаточно ранней стадии, что, в свою очередь, может, в конечном итоге, способствовать улучшению результатов последующего специального лечения.

Так, например, в небольшом исследовании K. Mystakidou и соавт. за 2004 г. оценивалась эффективность тщательного последующего наблюдения за больными РМЖ после клинического подозрения на наличие метастазов в головной мозг с помощью КТ/МРТ. При этом 22 пациентки, которым был поставлен диагноз РМЖ, имели симптомы повышенного внутричерепного давления, но выполненные им КТ/МРТ головного мозга не выявили никаких признаков его метастатического поражения. В последующем 12 пациенткам выполнялась МРТ каждые 15 дней, а 10 другим по их предпочтению этого не делали. В конечном итоге, результаты показали, что первая группа больных испытала меньшую разницу во времени между усилением клинических симптомов и первыми диагностическими симптомами, однако, справедливости ради, необходимо отметить, что у них выявлялись меньшие по размеру метастатические опухоли [16].

В некоторых недавних исследованиях рядом авторов обсуждалась идея о том, что пациенты с распространенным РМЖ высокого риска развития отдаленных метастазов должны в обязательном порядке проходить скрининг наличия метастатического поражения головного мозга с помощью МРТ [17, 18]. При этом молодые (≤ 50 лет) пациентки с РМЖ с рецидивирующим заболеванием, метастазами в легкие или печень, а также сверхэкспрессией HER2 или тройным отрицательным подтипом рака и с продолжительностью отсутствия рецидива заболевания менее 2 лет имеют самый высокий риск развития метастазов в головной мозг и в связи с этим считаются вполне подходящими для скрининга [19, 20].

Более того, R. Walker и соавт. оценили эффективность МРТ с инверсией – восстановления спинного эха (STIR) всего тела, в которой используются последовательности с подавлением жира, для обнаружения метастазов из молочной железы в другие области, включая головной мозг. В этом пилотном исследовании приняли участие 17 пациентов с подозрением на метастазы и подтвержденным биопсией РМЖ. Полученные МРТ-изображения были оценены на наличие или отсутствие метастазов, и их результат был связан с клиническим исходом при последующем наблюдении за пациентом в течение 1 года. В целом результаты показали, что МРТ всего тела STIR может пред-

ставлять собой традиционный и экономичный метод скрининга всего тела пациентов с РМЖ [21].

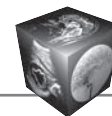
Вместе с тем, несмотря на то что женщины и клиницисты проявляют большой интерес к интенсивному скринингу и последующему наблюдению после установления диагноза РМЖ, все еще окончательно не ясно, выиграют ли женщины с конкретными характеристиками РМЖ от его раннего скрининга. Вот почему в настоящее время все еще существует повышенная обеспокоенность клиницистов по данному вопросу, в связи с чем потенциальная роль МРТ в определении метастатического поражения головного мозга изучается в рамках более крупных клинических испытаний [22, 23].

Касаясь особенности МРТ в плане ее корреляции с подтипом РМЖ, следует отметить, что в эпоху персонализированной медицины лечение метастатического РМЖ все больше основывается на его внутренних характеристиках и молекулярных факторах. Так, тройной отрицательный и HER2-положительный подтипы РМЖ представляют собой две подгруппы, которые чаще всего имеют тенденцию к метастазированию в мозг, хотя любой подтип РМЖ может способствовать этому процессу. Интересно, что проведенные ранее исследования показывают, что подтип опухоли может меняться между первичным РМЖ и метастатическими очагами рака [24, 25] и при этом было выявлено, что мозг является одним из наиболее распространенных участков, в которых происходит переключение рецепторов [26].

Таким образом, для окончательного определения последующего оптимального варианта специального лечения необходимо проведение морфологического исследования биопсийного материала рецидивирующего или метастатического поражения для повторной оценки биологических свойств опухолевого процесса.

Однако биопсия метастатического поражения головного мозга проводится достаточно редко. Таким образом, необходимы новые методы и диагностические методики для определения подтипа рака после реализации процесса метастазирования. В связи с этим ряд исследователей предпринимали попытки распознать и классифицировать радиологические особенности на МРТ-изображениях головного мозга и определить любые корреляции между ними и биологическим поведением опухоли.

Так, например, связь между параметрами ДВВ внутримозговых метастазов и биологическими маркерами РМЖ была оценена S.J. Ahn и соавт. в исследовании 34 пациентов с метастазами РМЖ в головной мозг [27]. При этом значения пере-



менных кажущегося коэффициента диффузии не показали статистической разницы между HER2-положительными и HER2-отрицательными группами.

В то же время рядом авторов, использовавших передовые методы регистрации изображений, было показано, что пространственное распределение внутримозговых метастазов у пациенток с инвазивным РМЖ преобладает в мозжечке по сравнению с другими первичными нозологическими формами злокачественных новообразований [28, 29].

Следует также подчеркнуть и то, что совсем недавно (2017 г.), используя передовые методы регистрации изображений, S. Kyeong и соавт. в исследовании с участием 100 пациенток с РМЖ с метастатическим поражением головного мозга показали, что пространственное МРТ-изображение метастазов различается в зависимости от их биологических подтипов. Так, метастатические раковые опухоли трижды отрицательного типа РМЖ равномерно распределены в головном мозге, в то время как HER2+ и люминальный типы встречаются в основном в затылочной доле и мозжечке. Также было показано и то, что тройной отрицательный подтип РМЖ чаще встречается в лобной доле, лимбической области и теменной доле по сравнению с двумя другими типами РМЖ [30].

Обсуждение

По данным большинства авторов, на сегодняшний день оптимальное лечение больных инвазивным РМЖ с метастазами в головной мозг представляет собой неудовлетворенную клиническую потребность [31, 32]. В связи с этим в последние годы растет интерес к разработке новых методов своевременного и эффективного понимания, прогнозирования, диагностики и лечения данной категории онкологических больных. При этом одной из основных областей интереса при данной клинической ситуации является использование МРТ для помощи в выборе правильного направления в определении современной адекватной тактики специального лечения. Между тем использование МРТ в скрининге метастазов в головной мозг популяции распространенного РМЖ высокого риска метастазирования остается спорной темой. Текущие рекомендации по скринингу молочных желез у пациенток как с локализованным, так и с метастатическим заболеванием не рекомендуют рутинную оценку или продолжение переоценки метастазов в головной мозг с помощью визуализации головного мозга из-за отсутствия доказанной пользы ее применения [33, 34]. Вместо этого к любым признакам или симптомам

метастазов в мозг следует относиться с большей осторожностью, и должен существовать более низкий порог для проведения МРТ головного мозга. При этом некоторые исследования не поддерживают использование МРТ при скрининге [35, 36]. Однако в то время, когда проводились эти исследования, рекомендованные методы лечения против HER2 и точность МРТ отличались от сегодняшней ситуации.

На сегодняшний день не было представлено основополагающих результатов клинических испытаний, подтверждающих использование МРТ для скрининга метастазов РМЖ в головной мозг.

Но весьма важным обстоятельством является тот факт, что есть несколько исследований, которые подтверждают, что раннее выявление внутримозговых метастазов допускает применение потенциально менее токсичных терапевтических подходов, таких как стереотаксическая радиохирurgia или использование системных средств таргетного действия с внутричерепным проникновением [37, 38].

Хотелось бы отметить, что недавно одно исследование подтвердило, что метастазы в мозг могут довольно значительно быстро расти и при этом 30% метастатических опухолей увеличиваются вдвое в период между постановкой диагноза и первым днем начала специального лечения [39].

Таким образом, учитывая тот факт, что результаты лечения напрямую зависят от размера опухоли, представляется весьма важным и необходимым оптимизировать процессы ведения пациентов, чтобы свести к минимуму возможную задержку в начале специального лечения [40].

При этом представляется необходимым окончательно определиться и в отношении возможности проведения скрининга метастазов РМЖ в головной мозг, аналогично немелкоклеточному раку легкого, для которого рекомендуется в обязательном порядке проведение скрининга [41, 42].

В целом ряд исследований рекомендует дальнейшее изучение использования МРТ-скрининга при метастатическом поражении головного мозга у больных РМЖ, особенно для конкретных групп пациентов высокого риска метастазирования [43, 44].

В то же время необходимо подчеркнуть, что на сегодняшний день МРТ остается довольно дорогостоящим обследованием, что ограничивает его в качестве достаточно доступного диагностического метода специального исследования для повседневного использования.

Корреляция радиологических характеристик с клиническими характеристиками при РМЖ, в частности с подтипом опухоли, также недавно



изучалась несколькими группами исследователей. При этом было отмечено, что подтип опухоли может отличаться между первичным РМЖ и метастатическим опухолевым процессом [45–47].

В то же время изменение подтипа опухоли может повлиять на общую выживаемость, особенно если это изменение происходит от первичного поражения к метастатическому процессу. В связи с этим в нескольких исследованиях рекомендуется мониторинг биологического поведения опухоли, поскольку он может исключить развитие первичного другого злокачественного новообразования, которое может в целом изменить терапевтическую стратегию в создавшейся клинической ситуации. Кроме того, эти исследования показывают, что ряд больных могли пройти различную специальную терапию, если был бы подтвержден отбор образцов ткани и были идентифицированы переключатели ER, PR и HER2 [48, 49].

Таким образом, мониторинг биологического поведения РМЖ может принести реальную пользу пациенту, позволяя разработать на основании получения новых диагностических данных оптимальную индивидуальную стратегию специального лечения при создавшейся клинической ситуации.

При этом национальная сеть по борьбе с раком (NCCN, Comprehensive Cancer Network) рекомендует повторно тестировать пациентов со статусом ER/PR и HER2 при метастатическом РМЖ, когда статус рецептора на момент первоначального диагноза неизвестен, отрицателен или не чрезмерно выражен [50].

Таким образом, для клиницистов-онкологов важно иметь возможность неинвазивно оценивать подтип опухоли, и именно здесь МРТ может иметь вполне определенное значение. При этом на сегодняшний день характеристики МРТ, которые показали некоторую корреляцию с подтипом РМЖ, включают количество опухолей, расположение [51, 52] и их распределение в головном мозге [53, 54].

Кроме того, были созданы передовые инструменты для проведения анализа радиологических характеристик на МРТ-изображениях, которые позволили идентифицировать подтип рака [55–58].

В то же время могут потребоваться дальнейшие исследования с большим количеством пациентов, прежде чем МРТ можно будет использовать для оценки подтипа опухоли. Данный краткий обзор литературы состоял из возможного обширного литературного поиска, направленного на определение в целом возможностей МРТ-исследования, способствующих повышению эффектив-

ности специального лечения больных РМЖ с метастазами в головной мозг.

В то же время, по данным ряда авторов, имеющиеся на сегодняшний день потенциальные успехи в использовании МРТ в диагностическом плане именно при злокачественных новообразованиях, в том числе и в сочетании с позитронно-эмиссионной томографией [59, 60], способствуют улучшению диагностики и, в конечном итоге, повышению эффективности специального лечения больных инвазивным РМЖ с метастазами в головной мозг и заслуживают дальнейшего изучения в проспективных, ретроспективных исследованиях и клинических испытаниях. Вместе с тем ознакомление с использованием МРТ в сочетании с позитронно-эмиссионной томографией у онкологических больных выходило за рамки этого обзора, представленного в данной статье.

Заключение

Хотелось бы подчеркнуть, что у больных с системными злокачественными новообразованиями, в том числе и при раке молочной железы, и сопутствующими инфильтративными поражениями головного мозга первичное злокачественное новообразование головного мозга должно быть включено в дифференциальную диагностику в дополнение к исследованию наличия возможных вторичных метастазов. Таким пациентам необходимо хирургическое вмешательство (биопсия) для гистопатологических исследований, особенно когда имеются характерные результаты МРТ, указывающие на наличие глиом, а не метастазов. Следует отметить, что в этом плане необходимы долгосрочные эпидемиологические исследования более крупных когорт, чтобы подтвердить связь и установить общие факторы риска, патогенетические механизмы и лучшие варианты диагностики и лечения как первичной, так и метастатической опухоли.

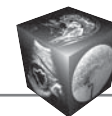
Участие авторов

Паньшин Г.А. – сбор и обработка данных; статистическая обработка данных; анализ и интерпретация полученных данных; написание текста.

Нуднов Н.В. – концепция и дизайн исследования; подготовка и редактирование текста; ответственность за целостность всех частей статьи; утверждение окончательного варианта статьи; подготовка, создание опубликованной работы.

Authors' participation

Panshin G.A. – collection and analysis of data; statistical analysis; analysis and interpretation of the obtained data; writing text.



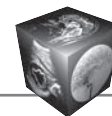
Nudnov N.V. – concept and design of the study; preparation and creation of the published work; responsibility for the integrity of all parts of the article; approval of the final version of the article; preparation and creation of the published work.

Список литературы [References]

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России». 2019. 250 с. ISBN 978-5-85502-251-3. <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/2018.pdf>
- Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Moscow: P. Hertsen Moscow oncology research institute – Branch of National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. 2019. 250 p. ISBN 978-5-85502-251-3. <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/2018.pdf> (In Russian)
- Dawood S., Gonzalez-Angulo A.M., Albarracin C. et al. Woodward WA. Prognostic factors of survival in the trastuzumab era among women with breast cancer and brain metastases who receive whole brain radiotherapy: a single-institution review. *Cancer*. 2010; 116 (13): 3084–3092. <http://doi.org/10.1002/cncr.25115>
- Niikura N., Hayashi N., Masuda N. et al. Treatment outcomes and prognostic factors for patients with brain metastases from breast cancer of each subtype: a multicenter retrospective analysis. *Breast Cancer Res. Treat.* 2014; 147 (1): 103–112. <http://doi.org/10.1007/s10549-014-3090-8>
- Jang G., Lee S.S., Ahn J.H. et al. Clinical features and course of brain metastases in triple-negative breast cancer: comparison with human epidermal growth factor receptor 2-positive and other type at single institution in Korea. *Breast Cancer Res. Treat.* 2011; 128 (1): 171–177. <http://doi.org/10.1007/s10549-011-1526-y>
- Cho S.Y., Choi H.Y. Causes of death and metastatic patterns in patients with mammary cancer. Ten-year autopsy study. *Am. J. Clin. Pathol.* 1980; 73 (2): 232–234. <http://doi.org/10.1093/ajcp/73.2.232>
- DiStefano A., Yong Yap Y., Hortobagyi G.N., Blumenstein G.R. The natural history of breast cancer patients with brain metastases. *Cancer*. 1979; 44 (5): 1913–1918. <http://doi.org/10.1002/cncr.2820440554>
- Engel J., Eckel R., Aydemir U. et al. Determinants and prognoses of locoregional and distant progression in breast cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2003; 55 (5): 1186–1195. [http://doi.org/10.1016/s0360-3016\(02\)04476-0](http://doi.org/10.1016/s0360-3016(02)04476-0)
- Arslan U.Y., Oksuzoglu B., Aksoy S. et al. Breast cancer subtypes and outcomes of central nervous system metastases. *Breast*. 2011; 20 (6): 562–567. <http://doi.org/10.1016/j.breast.2011.07.017>
- Kim H.J., Im S.A., Keam B. et al. Clinical outcome of central nervous system metastases from breast cancer: differences in survival depending on systemic treatment. *J. Neurooncol.* 2012; 106 (2): 303–313. <http://doi.org/10.1007/s11060-011-0664-8>
- Stupp R., Mason W.P., van den Bent M.J. et al.; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352 (10): 987–996. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa043330>
- Dawood S., Gonzalez-Angulo A.M., Albarracin C. et al. Prognostic factors of survival in the trastuzumab era among women with breast cancer and brain metastases who receive whole brain radiotherapy: a single-institution review. *Cancer*. 2010; 116 (13): 3084–3092. <http://doi.org/10.1002/cncr.25115>
- Niikura N., Hayashi N., Masuda N. et al. Treatment outcomes and prognostic factors for patients with brain metastases from breast cancer of each subtype: a multicenter retrospective analysis. *Breast Cancer Res. Treat.* 2014; 147 (1): 103–112. <http://doi.org/10.1007/s10549-014-3090-8>
- Jang G., Lee S.S., Ahn J.H. et al. Clinical features and course of brain metastases in triple-negative breast cancer: comparison with human epidermal growth factor receptor 2-positive and other type at single institution in Korea. *Breast Cancer Res. Treat.* 2011; 128 (1): 171–177. <http://doi.org/10.1007/s10549-011-1526-y>
- Soffiatti R., Cornu P., Delattre J.Y. et al. EFNS Guidelines on diagnosis and treatment of brain metastases: report of an EFNS Task Force. *Eur. J. Neurol.* 2006; 13(7): 674–681. <http://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2006.01506.x>
- Hadjipanteli A., Doolan P., Kyriacou E., Constantinidou A. Breast Cancer Brain Metastasis: The Potential Role of MRI Beyond Current Clinical Applications. *Cancer Manag. Res.* 2020; 12: 9953–9964. <http://doi.org/10.2147/CMAR.S252801>
- Mystakidou K., Kouloulas V., Tsilika E. et al. Is early recognition of radiologically silent brain metastasis from breast cancer beneficial? A retrospective study of 22 cases. *Breast Cancer*. 2004; 11 (3): 276–281. <http://doi.org/10.1007/BF02984549>
- Matsuo S., Watanabe J., Mitsuya K. et al. Brain metastasis in patients with metastatic breast cancer in the real world: a single-institution, retrospective review of 12-year follow-up. *Breast Cancer Res Treat.* 2017; 162 (1): 169–179. <http://doi.org/10.1007/s10549-017-4107-x>
- Ono M., Ando M., Yunokawa M. et al. Brain metastases in patients who receive trastuzumab-containing chemotherapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *Int. J. Clin. Oncol.* 2009; 14 (1): 48–52. <http://doi.org/10.1007/s10147-008-0797-8>
- El Zawawy S.F. 236O-PRMONARCH 3: abemaciclib as initial therapy for patients with HR+/HER2- advanced breast cancer. *Ann. Oncol.* 2017; 28 (Suppl. 5): 1339–1345. <http://doi.org/10.1093/annonc/mdx075>
- Azim H.A., Abdel-Malek R., Kassem L. Predicting brain metastasis in breast cancer patients: stage versus biology. *Clin. Breast Cancer*. 2018; 18 (2): e187–195. <http://doi.org/10.1016/j.clbc.2017.08.004>
- Walker R., Kessar P., Blanchard R. et al. Turbo STIR magnetic resonance imaging as a whole-body screening tool for metastases in patients with breast carcinoma: preliminary clinical experience. *J. Magn. Reson. Imaging*. 2000; 11 (4): 343–350. [http://doi.org/10.1002/\(SICI\)1522-2586\(200004\)11:4<343::AID-JMRI1>3.0.CO;2-P](http://doi.org/10.1002/(SICI)1522-2586(200004)11:4<343::AID-JMRI1>3.0.CO;2-P)



22. Ghezzi P., Magnanini S., Rinaldini M. et al. Impact of follow-up testing on survival and health-related quality of life in breast cancer patients. *JAMA*. 1994; 271 (20): 1587–1592. <http://doi.org/10.1001/jama.1994.03510440047031>
23. U.S. National Library of Medicine [Internet]: Maryland (USA): National Institutes of Health. Screening magnetic resonance imaging of the brain in patients with breast cancer. 2000 – Identifier NCT04030507. Bethesda, Maryland (United States; July 2019. Available from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show>. Accessed July 31, 2020.
24. Lower E.E., Khan S., Kennedy D., Baughman R.P. Discordance of the estrogen receptor and HER-2/neu in breast cancer from primary lesion to first and second metastatic site. *Breast Cancer Targets Ther.* 2017; 9: 515–520. <http://doi.org/10.2147/BCTT.S137709>
25. Hoefnagel L.D.C., van de Vijver M.J., van Slooten H.J. et al. Receptor conversion in distant breast cancer metastases. *Breast Cancer Res.* 2010; 12: 5. <http://doi.org/10.1186/bcr2645>
26. Williams N., Varadan V., Vadodkar A. et al. Intrinsic subtypes and MRI patterns in brain metastasis associated with breast cancer [abstract]. In: Proceedings of the Thirty-Seventh Annual CTRC-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium: 2014 Dec 9–13; San Antonio, TX. Philadelphia (PA): AACR. *Cancer Res.* 2015; 75 (9, Suppl.): Abstract nr P6-16-03.
27. Ahn S.J., Park M., Bang S. et al. Apparent diffusion coefficient histogram in breast cancer brain metastases may predict their biological subtype and progression. *Sci. Rep.* 2018; 8 (1): 1–7. <http://doi.org/10.1038/s41598-018-28315-y>
28. Bender E.T., Tomé W.A. Distribution of brain metastases: implications for non-uniform dose prescriptions. *Br. J. Radiol.* 2011; 84 (1003): 649–658. <http://doi.org/10.1259/bjr/30173406>
29. Quattrocchi C.C., Errante Y., Gaudino C. et al. Spatial brain distribution of intra-axial metastatic lesions in breast and lung cancer patients. *J. Neurooncol.* 2012; 110 (1): 79–87. <http://doi.org/10.1007/s11060-012-0937-x>
30. Kyeong S., Jin Cha Y., Gwe Ahn S. et al. Subtypes of breast cancer show different spatial distributions of brain metastases. *PLoS One.* 2017; 12 (11): 1–10. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0188542>
31. Rostami R., Mittal S., Rostami P. et al. Brain metastasis in breast cancer: a comprehensive literature review. *J. Neurooncol.* 2016; 127 (3): 407–414. <http://doi.org/10.1007/s11060-016-2075-3>
32. Schouten L.J., Rutten J., Huveneers H.A.M., Twijnstra A. Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, and lung and melanoma. *Cancer.* 2002; 94 (10): 2698–2705. <http://doi.org/10.1002/cncr.10541>
33. Ramakrishna N., Temin S., Chandarlapaty S. et al. Recommendations on disease management for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer and brain metastases: american Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J. Clin. Oncol.* 2014; 32 (19): 2100–2108. <http://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.0955>
34. Huynh P.T., Lemeshko S.V., Mahoney M.C. et al. ACR Appropriateness Criteria® Stage I breast carcinoma. *J. Am. Coll. Radiol.* 2016; 13 (11): e53–57. <http://doi.org/10.1016/j.jacr.2016.09.024>
35. Miller K.D., Weathers T., Haney L.G. et al. Occult central nervous system involvement in patients with metastatic breast cancer: prevalence, predictive factors and impact on overall survival. *Ann Oncol.* 2003; 14 (7): 1072–1077. <http://doi.org/10.1093/annonc/mdg300>
36. Niwińska A., Tacikowska M., Murawska M. The effect of early detection of occult brain metastases in HER2-positive breast cancer patients on survival and cause of death. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010; 77 (4): 1134–1139. <http://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.06.030>
37. Brown P.D., Jaeckle K., Ballman K.V. et al. Effect of radiosurgery alone vs radiosurgery with whole brain radiation therapy on cognitive function in patients with 1 to 3 brain metastases: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2016; 316 (4): 401–409. <http://doi.org/10.1001/jama.2016.9839>
38. Metro G., Foglietta J., Russillo M. et al. Clinical outcome of patients with brain metastases from HER2-positive breast cancer treated with lapatinib and capecitabine. *Ann. Oncol.* 2011; 22 (3): 625–630. <http://doi.org/10.1093/annonc/mdq434>
39. Plunkett R.J., Barone T.A., Brady W.E. et al. Do brain mets grow while you wait? A volumetric natural history assessment of brain metastases from time of diagnosis to gamma knife treatment. *J. Clin. Neurosci.* 2019; 68: 117–122. <http://doi.org/10.1016/j.jocn.2019.07.019>
40. Shaw E., Scott C., Souhami L. et al. Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: final report of RTOG protocol 90-05. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1999; 47 (2): 291–298. [http://doi.org/10.1016/S0360-3016\(99\)00507-6](http://doi.org/10.1016/S0360-3016(99)00507-6)
41. Kim S.Y., Kim J.S., Park H.S. et al. Screening of brain metastasis with limited Magnetic Resonance Imaging (MRI): clinical implications of using limited brain MRI during initial staging for non-small cell lung cancer patients. *J. Korean Med. Sci.* 2005; 20 (1): 121–126. <http://doi.org/10.3346/jkms.2005.20.1.121>
42. Li P.C., Cagney D.N., Martin A. et al. Brain metastases in patients with breast cancer versus non-small cell lung cancer: comparison of an unscreened versus a screened population. *Int. J. Radiat. Oncol.* 2017; 99 (2): E30. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.06.662>
43. Matsuo S., Watanabe J., Mitsuya K. et al. Brain metastasis in patients with metastatic breast cancer in the real world: a single-institution, retrospective review of 12-year follow-up. *Breast Cancer Res. Treat.* 2017; 162 (1): 169–179. <http://doi.org/10.1007/s10549-017-4107-x>
44. Azim H.A., Abdel-Malek R., Kassem L. Predicting brain metastasis in breast cancer patients: stage versus biology. *Clin. Breast Cancer.* 2018; 18 (2): e187–195. <http://doi.org/10.1016/j.clbc.2017.08.004>
45. Lower E.E., Khan S., Kennedy D., Baughman R.P. Discordance of the estrogen receptor and HER-2/neu in breast cancer from primary lesion to first and second metastatic site. *Breast Cancer Targets Ther.* 2017; 9: 515–520. <http://doi.org/10.2147/BCTT.S137709>
46. Curtit E., Nerich V., Mansi L. et al. Discordances in estrogen receptor status, progesterone receptor status, and HER2 status between primary breast cancer and metastasis. *Oncologist.* 2013; 18 (6): 667–674. <http://doi.org/10.1634/theoncologist.2012-0350>



47. Kuwabara T., Yoshikawa K. Physical performance testing of digital breast tomosynthesis. *Proc. SPIE Med. Imaging*. 2015. <http://doi.org/10.1117/12.2081079>
48. Thompson A.M., Jordan L.B., Quinlan P. et al. Prospective comparison of switches in biomarker status between primary and recurrent breast cancer: the Breast Recurrence In Tissues Study (BRITS). *Breast Cancer Res.* 2010; 12: 6. <http://doi.org/10.1186/bcr2771>
49. Simmons C., Miller N., Geddie W. et al. Does confirmatory tumor biopsy alter the management of breast cancer patients with distant metastases? *Ann. Oncol.* 2009; 20 (9): 1499–1504. <http://doi.org/10.1093/annonc/mdp028>
50. Lindström L.S., Karlsson E., Wilking U.M. et al. Clinically used breast cancer markers such as estrogen receptor, progesterone receptor, and human epidermal growth factor receptor 2 are unstable throughout tumor progression. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30 (21): 2601–2608. <http://doi.org/10.1200/JCO.2011.37.2482>
51. Laakmann E., Witzel I., Scriba V. et al. Radiological patterns of brain metastases in breast cancer patients: a subproject of the german brain metastases in breast cancer (BMBC) registry. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17 (10): 10. <http://doi.org/10.3390/ijms17101615>
52. Hengel K., Sidhu G., Choi J. et al. Attributes of brain metastases from breast and lung cancer. *Int. J. Clin. Oncol.* 2013; 18 (3): 396–401. <http://doi.org/10.1007/s10147-012-0392-x>
53. Bender E.T., Tomé W.A. Distribution of brain metastases: implications for non-uniform dose prescriptions. *Br. J. Radiol.* 2011; 84 (1003): 649–658. <http://doi.org/10.1259/bjr/30173406>
54. Kyeong S., Jin Cha Y., Gwe Ahn S. et al. Subtypes of breast cancer show different spatial distributions of brain metastases. *PLoS One*. 2017; 12 (11): 1–10. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0188542>
55. Yeh R.H., Yu J.C., Chu C.H. et al. Distinct MR imaging features of triple-negative breast cancer with brain metastasis. *J. Neuroimaging*. 2015; 25 (3): 474–481. <http://doi.org/10.1111/jon.12149>
56. Uematsu T., Kasami M., Yuen S. Triple-negative breast cancer: correlation between MR imaging and pathologic findings. *Radiology*. 2009; 250 (3): 638–647. <http://doi.org/10.1148/radiol.2503081054>
57. Béresová M., Larroza A., Arana E. et al. 2D and 3D texture analysis to differentiate brain metastases on MR images: proceed with caution. *Magn. Reson. Mater. Physics. Biol. Med.* 2018; 31 (2): 285–294. <http://doi.org/10.1007/s10334-017-0653-9>
58. Zakaria R., Das K., Bhojak M. et al. The role of magnetic resonance imaging in the management of brain metastases: diagnosis to prognosis. *Cancer Imaging*. 2014; 14 (1): 1–8. <http://doi.org/10.1186/1470-7330-14-1>
59. Taneja S., Jena A., Goel R. et al. Simultaneous whole-body 18F-FDG PET-MRI in primary staging of breast cancer: A pilot study. *Eur. J. Radiol.* 2014; 83 (12): 2231–2239. <http://doi.org/10.1016/j.ejrad.2014.09.008>
60. Schmidt G.P., Baur-Melnyk A., Haug A. et al. Comprehensive imaging of tumor recurrence in breast cancer patients using whole-body MRI at 1.5 and 3 T compared to FDG-PET-CT. *Eur. J. Radiol.* 2008; 65 (1): 47–58. <http://doi.org/10.1016/j.ejrad.2007.10.021>

Для корреспонденции*: Паншин Георгий Александрович – тел.: +7-495-333-93-41. E-mail: g.a.panshin@mail.ru

Паншин Георгий Александрович – доктор мед. наук, профессор, главный научный сотрудник ФГБУ “Российский научный центр рентгенодиагностики” Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0003-1106-6358>

Нуднов Николай Васильевич – доктор мед. наук, профессор, заместитель директора по научной работе, заведующий НИО комплексной диагностики заболеваний и радиотерапии ФГБУ “Российский научный центр рентгенодиагностики” Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0001-5994-0468>

Contact*: Georgy A. Panshin – phone: +7-495-333-93-41. E-mail: g.a.panshin@mail.ru

Georgy A. Panshin – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher of the Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, Moscow. <https://orcid.org/0000-0003-1106-6358>

Nikolai V. Nudnov – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Vice-Director (Science), Chief of the research institute of complex diagnostics of diseases and radiotherapy of the Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, Moscow. <https://orcid.org/0000-0001-5994-0468>